



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 31/565	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 98/26785 (43) Date de publication internationale: 25 juin 1998 (25.06.98)
---	-----------	---

(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR97/02321

(22) Date de dépôt international: 17 décembre 1997 (17.12.97)

(30) Données relatives à la priorité:
96/15649 19 décembre 1996 (19.12.96) FR(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): HOECHST
MARION ROUSSEL [FR/FR]; 1, terrasse Bellini, F-92800
Puteaux (FR).

(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (US seulement): OBERLANDER,
Claude [FR/FR]; 2, rue Paul Albert, F-75018 Paris (FR).
PIAZZA, Pier, Vincenzo [IT/FR]; Université de Bordeaux
II, INSERM U.259, Domaine de Carreire, Rue Camille
Saint Saëns, F-33077 Bordeaux Cedex (FR).(74) Mandataire: VIEILLEFOSSE, Jean, Claude; Hoechst Marion
Roussel, 102, route de Noisy, F-93235 Romainville Cedex
(FR).(81) Etats désignés: AL, AU, BA, BB, BG, BR, CA, CN, CU, CZ,
EE, GE, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KP, KR, LC, LK, LR, LT,
LV, MG, MK, MN, MX, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, SL,
TR, TT, UA, US, UZ, VN, YU, brevet ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), brevet eurasién (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE,
CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL,
PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée

*Avec rapport de recherche internationale.**Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des
revendications, sera republiée si de telles modifications sont
reques.*

(54) Title: USE OF MIFEPRISTONE FOR THE TREATMENT OF PSYCHOSES AND ADDICTIVE BEHAVIOURS

(54) Titre: UTILISATION DE MIFEPRISTONE POUR LE TRAITEMENT DES PSYCHOSES ET DES COMPORTEMENTS ADDIC-
TIFS

(57) Abstract

The invention concerns the use of mifepristone with anti-glucocorticoid for preparing medicine for the prevention or treatment of psychoses or addictive behaviour, and compositions containing them.

(57) Abrégé

L'invention a pour objet l'application de la mifépristone ayant une activité antiglucocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des psychoses ou des comportements addictifs.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AL	Albanie	ES	Espagne	LS	Lesotho	SI	Slovénie
AM	Arménie	FI	Finlande	LT	Lituanie	SK	Slovaquie
AT	Autriche	FR	France	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
AU	Australie	GA	Gabon	LV	Lettonie	SZ	Swaziland
AZ	Azerbaïdjan	GB	Royaume-Uni	MC	Monaco	TD	Tchad
BA	Bosnie-Herzégovine	GE	Géorgie	MD	République de Moldova	TG	Togo
BB	Barbade	GH	Ghana	MG	Madagascar	TJ	Tadjikistan
BE	Belgique	GN	Guinée	MK	Ex-République yougoslave de Macédoine	TM	Turkménistan
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	ML	Mali	TR	Turquie
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	MN	Mongolie	TT	Trinité-et-Tobago
BJ	Bénin	IE	Irlande	MR	Mauritanie	UA	Ukraine
BR	B Brésil	IL	Israël	MW	Malawi	UG	Ouganda
BY	Bélarus	IS	Islande	MX	Mexique	US	Etats-Unis d'Amérique
CA	Canada	IT	Italie	NE	Niger	UZ	Ouzbékistan
CF	République centrafricaine	JP	Japon	NL	Pays-Bas	VN	Viet Nam
CG	Congo	KE	Kenya	NO	Norvège	YU	Yougoslavie
CH	Suisse	KG	Kirghizistan	NZ	Nouvelle-Zélande	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	République populaire démocratique de Corée	PL	Pologne		
CM	Cameroun	KR	République de Corée	PT	Portugal		
CN	Chine	KZ	Kazakhstan	RO	Roumanie		
CU	Cuba	LC	Sainte-Lucie	RU	Fédération de Russie		
CZ	République tchèque	LI	Liechtenstein	SD	Soudan		
DE	Allemagne	LK	Sri Lanka	SE	Suède		
DK	Danemark	LR	Libéria	SG	Singapour		
EE	Estonie						

UTILISATION DE MIFEPRISTONE POUR LE TRAITEMENT DES PSYCHOSES ET DES COMPORTEMENTS ADDICTIFS

5

La présente invention a pour objet l'application de la mifépristone ayant une activité antiglucocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au
10 traitement des psychoses ou des comportements addictifs.

Les produits présentant une activité antiglucocorticoïde sont connus comme pouvant être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes ; ils permettent de lutter également contre
15 les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, le glaucome, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression de l'immunité et l'insomnie.

20 Ils sont également connus comme médicaments destinés à la prévention ou au traitement des manifestations liées au syndrome de sevrage spontané ou précipité des narcotiques (demande de brevet européen EP 0676203).

Ils ont également été décrits comme médicaments destinés
25 au traitement des désordres de l'anxiété (demande de brevet internationale WO 95104536).

La demanderesse a mis en évidence l'application nouvelle et inattendue de la mifépristone.

Les neurones dopaminergiques expriment les récepteurs
30 aux glucocorticoïdes. Il est très probable que les hormones glucocorticoïdes modifient l'activité de ces neurones par une action sur ces récepteurs.

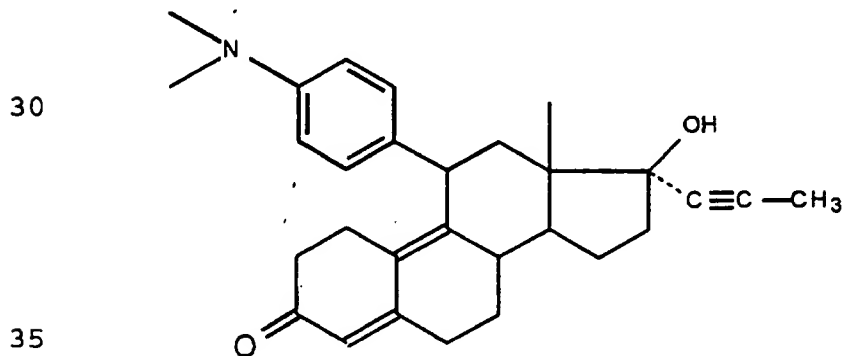
L'action inattendue des anti-glucocorticoïdes réside dans leur efficacité particulière à agir comme substances
35 anti-dopaminergiques. En effet, ils diminuent de façon très importante la libération basale de dopamine et la libération de dopamine provoquée par des stimuli dépolarisants. La libération de dopamine est considérée comme l'un des para-

mètres les plus fiables pour évaluer l'activité dopaminergique.

Les effets anti-dopaminergiques des antiglucocorticoïdes permettent d'envisager leur utilisation comme agents thérapeutiques des psychoses et des comportements addictifs. D'une part, une hyper-activité des neurones dopaminergiques est associée à plusieurs troubles du comportement dont certains états psychotiques comme la schizophrénie. D'autre part, les effets addictifs des drogues résulteraient d'une activation extra-physiologique des neurones dopaminergiques qui sont spontanément hyper-actifs chez les sujets vulnérables à développer des comportements addictifs.

Le blocage pharmacologique de l'activité dopaminergique est classiquement opéré grâce aux antagonistes des récepteurs dopaminergiques. Les antiglucocorticoïdes présentent plusieurs avantages par rapport à ces antagonistes. Ils réduisent l'activité dopaminergique dans un délai plus court (quelques heures contre plusieurs jours), ce qui devrait réduire la latence d'apparition des effets cliniques. D'autre part, les antiglucocorticoïdes devraient produire moins d'effets indésirables sur le comportement. En effet, aux doses efficaces sur l'activité dopaminergique, les antiglucocorticoïdes n'ont pas d'effets sédatifs et ne désorganisent pas le comportement moteur, effets caractéristiques des antagonistes dopaminergiques.

La présente invention a donc pour objet l'application de la mifépristone répondant à la formule :



ayant une activité antiglucocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des

psychoses et des comportements addictifs.

La mifépristone est décrite et préparée dans le brevet européen EP 0057115.

Sous le terme psychose, on entend notamment la schizo-
5 phrénie et les états maniaques tels qu'ils sont définis dans le DSM-IV. L'addiction définit toute conduite compulsive de consommation où il apparaît une dépendance physique ou biologique à l'objet consommé. Sont inclus dans les addictions, notamment les toxicomanies aux drogues telles que les
10 opiacés, les psychostimulants, les barbituriques et le cannabis ou dérivés, le tabagisme ou l'alcoolisme, les désordres du comportement alimentaire comme la boulimie et les comportements compulsifs comme le jeu pathologique.

En particulier, la présente invention a donc pour objet
15 l'application de la mifépristone ayant une activité anti-glucocorticoïde à l'exception de la mifépristone pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement d'une part de la schizophrénie et des états maniaques, et d'autre part des conduites compulsives de
20 consommation vis-à-vis des drogues telles que les opiacés, les psychostimulants, les bartituriques et le cannabis (ou dérivés); de la nicotine ou de l'alcool, des désordres du comportement alimentaire tels que la boulimie et des comportements compulsifs comme le jeu pathologique.

25 L'invention s'étend aux compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif la mifépristone.

Ce principe actif peut être utilisé par voie digestive, parentérale ou locale, par exemple par voie percutanée. Il peut être prescrit sous forme de comprimés simples ou
30 dragéifiés, de gélules, de granulés, de suppositoires, d'ovules, de préparation injectable, de pommades, de crèmes, de gels, de microsphères, d'implants, de patchs, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

Ce principe actif peut y être incorporé à des excipients
35 habituellement employés dans ces compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le lactose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou

végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

La posologie utile varie en fonction du type de psychose ou d'addiction à prévenir ou à traiter et de la voie d'administration. Elle peut varier de 1 à 1000 mg par jour chez l'adulte par voie orale.

ETUDE PHARMACOLOGIQUE

10

Expérience in vivo

Dans une première série d'expériences, nous avons étudié l'effet du blocage de chacun des deux types de récepteurs aux corticostéroïdes sur les effets locomoteurs de la morphine. Cette réponse comportementale a été choisie puisqu'elle met en jeu les neurones dopaminergiques. Seul le blocage des récepteurs de type II par la mifépristone et le 17β -hydroxy 10β -[(4-méthylphényl) méthyl] 17α -(prop-1-ynyl) estro-4,9(11)-dièn-3-one réduit considérablement la réponse à la morphine tandis que la spironolactone, antagoniste des récepteurs de type I, ne modifie pas significativement cette réponse. Dans une deuxième série d'expériences, nous avons déterminé si l'influence des récepteurs de type II sur la réponse comportementale à la morphine dépendait véritablement de la dopamine. Pour ce faire, la morphine a été injectée directement dans l'aire tegmentale ventrale (ATV), où se trouvent les corps cellulaires des neurones dopaminergiques. Cette réponse comportementale dépend spécifiquement de l'activation des neurones dopaminergiques du mésencéphale. Le blocage des récepteurs de type II diminue aussi la réponse locomotrice à l'injection intra-ATV de morphine. Dans une troisième série d'expériences, nous avons examiné comment les récepteurs de type II pouvaient exercer leurs effets sur le système dopaminergique. Pour cela, nous avons mesuré par microdialyse intracérébrale l'effet du blocage de ces récepteurs sur la libération de dopamine dans le noyau accumbens. Il a pu être observé une diminution très importante (plus de 50 %) des concentrations extracellulaires de dopamine à

l'état basal et en réponse à la morphine. Il est important de signaler que l'administration des antagonistes des récepteurs de type II ne modifie pas le comportement moteur. En effet, ces substances n'ont d'effet ni sur la réponse locomotrice à un environnement nouveau, ni sur la réponse locomotrice à une injection de solvant (0,9 % de NaCl).

En conclusion, ces résultats montrent que les glucocorticoïdes modifient l'activité dopaminergique via les récepteurs de type II et que les antagonistes de ces récepteurs peuvent être utilisés pour bloquer l'activité dopaminergique.

Expériences in vitro

Les effets des antiglucocorticoïdes ont été testés sur la libération de dopamine de neurones dopaminergiques du mésencéphale en culture. Ce modèle in vitro permet de mesurer avec précision toute modification de l'activité de ces neurones.

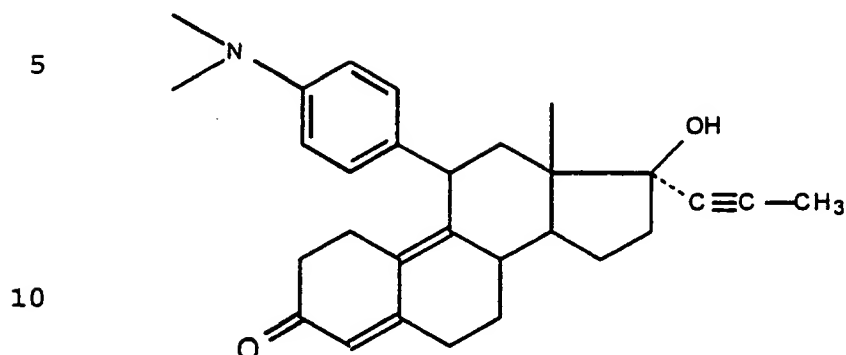
La libération de dopamine est estimée par mesure directe de ses concentrations extracellulaires. La spironolactone (1 μ M) ou le 17 β -hydroxy 10 β -[(4-méthylphényl) méthyl] 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9(11)-dièn-3-one (200 nM) ont été utilisés afin de bloquer respectivement les récepteurs aux corticostéroïdes de type I ou les récepteurs aux corticostéroïdes de type II. Dans la condition de culture qui a été utilisée, les neurones dopaminergiques se caractérisent par une libération basale de dopamine TTX-sensible et Ca²⁺ dépendante et par une libération provoquée par le K₊, elle aussi, Ca²⁺ dépendante. De plus, ces neurones expriment des récepteurs présynaptiques et des sites de recapture fonctionnels. En effet, les niveaux extracellulaires de dopamine sont diminués par un agoniste (le quinpirole, 10 μ M) et augmentés par un antagoniste (le sulpiride 1 μ M) des récepteurs dopaminergiques D₂, ainsi que par des inhibiteurs de la recapture telles que la cocaïne (100 μ M) et l'amphétamine (100 μ M). Les antagonistes des récepteurs aux corticostéroïdes ont, sur ce modèle in vitro, des effets similaires à ceux observés in vivo. L'antagoniste des récepteurs de type II diminue de façon importante (50 %) la libération basale de dopamine et la libération de dopamine provoquée par le K⁺. En revanche,

l'antagoniste des récepteurs de type I n'a pas d'effet significatif. De plus, les effets de l'application combinée des deux antagonistes sont identiques à ceux de l'antagoniste de type II seul.

- 5 En conclusion, ces résultats indiquent de façon claire que les glucocorticoïdes contrôlent l'activité dopaminergique via les récepteurs de type II, et que les antagonistes sélectifs de ces récepteurs de la mifépristone peuvent être utilisés pour diminuer l'activité dopaminergique. De plus,
- 10 les effets des antiglucocorticoïdes en culture suggèrent que ces agents agissent de façon directe sur les neurones dopaminergiques. Ce résultat est très important puisqu'il conforte l'hypothèse d'une spécificité des effets observés.

REVENDICATIONS

1) Application de la mifépristone répondant à la formule :



ayant une activité antiglucocorticoïde pour la préparation de médicaments destinés à la prévention ou au traitement des psychoses et des comportements addictifs.

2) Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que les psychoses sont choisies parmi la schizophrénie et les états maniaques.

3) Application selon la revendication 1, caractérisée en ce que les comportements addictifs sont choisis parmi les conduites compulsives de consommation vis-à-vis des drogues telles que les opiacés, les psychostimulants, les barbituriques et le cannabis ou dérivés, de la nicotine ou de l'alcool, les désordres du comportement alimentaire tel que la boulimie et les comportements compulsifs comme le jeu pathologique.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Appl. No.

PCT/FR 97/02321

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 A61K31/565

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	A.J. VAN DER LELY ET AL.: "Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol receptor antagonist mifepristone (RU 486)" ANN. INTERN. MED., vol. 114, no. 2, 1991, pages 143-144, XP002041041 see the whole document	1
A	EP 0 676 203 A (ROUSSEL UCLAF) 11 October 1995 cited in the application	
A	WO 95 04536 A (AKZO NOBEL) 16 February 1995 cited in the application	

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

4 May 1998

Date of mailing of the international search report

14/05/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Klaver, T

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 97/02321

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 676203 A	11-10-95	FR 2718354 A	13-10-95
		AU 1632695 A	19-10-95
		CA 2146600 A	09-10-95
		CN 1116929 A	21-02-96
		FI 951683 A	09-10-95
		HU 71468 A	28-11-95
		JP 7278017 A	24-10-95
		ZA 9502058 A	13-03-96
WO 9504536 A	16-02-95	AU 687088 B	19-02-98
		AU 7496894 A	28-02-95
		EP 0712311 A	22-05-96
		JP 9501172 T	04-02-97

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande internationale No

PCT/FR 97/02321

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 6 A61K31/565

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	A.J. VAN DER LELY ET AL.: "Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing syndrome with the cortisol receptor antagonist mifepristone (RU 486)" ANN. INTERN. MED., vol. 114, no. 2, 1991, pages 143-144, XP002041041 voir le document en entier	1
A	EP 0 676 203 A (ROUSSEL UCLAF) 11 octobre 1995 cité dans la demande	
A	WO 95 04536 A (AKZO NOBEL) 16 février 1995 cité dans la demande	

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

"T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

"Z" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

4 mai 1998

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

14/05/1998

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Klaver, T

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Demande Internationale No

PCT/FR 97/02321

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP 676203 A	11-10-95	FR 2718354 A	13-10-95
		AU 1632695 A	19-10-95
		CA 2146600 A	09-10-95
		CN 1116929 A	21-02-96
		FI 951683 A	09-10-95
		HU 71468 A	28-11-95
		JP 7278017 A	24-10-95
		ZA 9502058 A	13-03-96
WO 9504536 A	16-02-95	AU 687088 B	19-02-98
		AU 7496894 A	28-02-95
		EP 0712311 A	22-05-96
		JP 9501172 T	04-02-97